

脳神経蘇生

NR : Neuroresuscitation

日本蘇生協議会（JRC）蘇生ガイドライン 2025

脳神経蘇生作業部会員（五十音順）

安心院 康彦	帝京大学医学部救急医学講座
荒木 学	河北総合病院脳神経内科
内田 雅俊	獨協医科大学救命救急センター
川本 未知	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科
東原 真奈	東京都健康長寿医療センター脳神経内科
小畑 仁司	多根総合病院脳神経外科・救急科，大阪医科薬科大学脳神経外科
近藤 豊	順天堂大学医学部救急・災害医学講座
千原 典夫	神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学
藤堂 謙一	東京女子医科大学脳神経内科
十河 正弥	神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学
中江 竜太	日本医科大学付属病院救命救急科
中本 英俊	TMG あさか医療センター脳神経外科
星山 栄成	獨協医科大学脳神経内科・救命救急センター
守谷 俊	自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
梁 成勲	東都三軒茶屋リハビリテーション病院脳神経内科
矢田部 智昭	公立西知多総合病院救急診療センター救急科
山上 宏	筑波大学医学医療系脳卒中予防・治療学
吉村 元	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科
若杉 雅浩	富山県立中央病院救急科

脳神経蘇生協力者（五十音順）

岡田 遥平	Health Services and Systems Research, Duke-NUS Medical School
神田 潤	日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科
岸原 悠貴	自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
鈴木 秀鷹	武蔵野赤十字病院救命救急科
早川 幹人	筑波大学附属病院脳卒中科，筑波大学医学医療系神経内科
藤田 基	山口大学大学院医学系研究科救急医学講座

松原 崇一郎 熊本大学病院脳神経内科
宮里 篤之 順天堂浦安病院救急診療科
安田 英人 自治医科大学附属さいたま医療センター救急科
吉本 武史 筑波大学附属病院脳卒中科

脳神経蘇生作業部会 共同座長（五十音順）

岩瀬 正顕 関西医科大学総合医療センター脳神経外科
横堀 将司 日本医科大学付属病院救命救急科

脳神経蘇生作業部会 担当編集委員

永山 正雄 国際医療福祉大学大学院医学研究科脳神経内科学

JRC 蘇生ガイドライン 2025 編集委員会

編集委員長

坂本 哲也 公立昭和病院

目次

■1 はじめに	5
1. 本章のトピック	5
2. CQ 決定のプロセス	5
3. アウトカムの設定	6
4. システマティックレビューとメタアナリシス，推奨の決定法	7
■2 病院前～急性期における脳神経蘇生	7
1. 頭部外傷の初期治療：抗線溶薬	7
2. 頭部外傷の初期治療：頭位挙上	10
3. 頭部外傷の初期治療：気管挿管	11
4. 頭部外傷の初期治療：初期輸液	12
5. 脳卒中の初期治療：病院前主幹動脈閉塞スケール	13
6. 脳卒中の初期治療：破裂脳動脈瘤患者の至適血圧	16
7. てんかん重積状態に対する初期治療：ベンゾジアゼピン系薬物	17
8. てんかん重積状態に対する初期治療：非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）	20
9. 神経筋疾患の初期治療：人工呼吸管理を考慮すべき症候	21
10. 神経筋疾患の初期治療：人工呼吸管理の方法	23
11. 神経筋疾患の初期治療：神経筋疾患患者に有効なモニタリング	24
12. 急性脳症の初期治療：一酸化炭素中毒	25
13. 急性脳症の初期治療：肝性脳症急性期患者への分岐鎖アミノ酸（BCAA）投与	28
14. 急性脳症の初期治療：肝性脳症への抗菌薬投与	30
15. 急性脳症の初期治療：免疫チェックポイント阻害剤誘発性脳炎	32
今回候補に挙げたが検討されなかった CQ	33

【用語集】

ACT-FAST : The Ambulance Clinical Triage for Acute Stroke Treatment
ALS : amyotrophic lateral sclerosis, 筋萎縮性側索硬化症
APSS : Austrian Prehospital Stroke Scale
ATA : atmospheres absolute, 絶対気圧
BCAA : branched chain amino acid, 分岐鎖アミノ酸
CG-FAST : Conveniently-Grasped Field Assessment Stroke Triage
CO : carbon monoxide, 一酸化炭素
CPP : cerebral perfusion pressure, 脳灌流圧
CPSS : Cincinnati Prehospital Stroke Scale
C-STAT : Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool
ELVO screen : Emergent Large Vessel Occlusion screen
FACE2AD : Facial palsy, Arm weakness, Consciousness, Eye deviation, Aphasia/Dysarthria
FAST-ED : Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination
GBS : Guillain-Barré syndrome, ギラン・バレー症候群
G-FAS : Gaze deviation, Facial palsy, Arm weakness, Visual loss, Speech disturbance
HBO : hyperbaric oxygen therapy, 高気圧酸素療法
HE : hepatic encephalopathy, 肝性脳症
ICP : intracranial pressure, 頭蓋内圧
JUST-7 : Japan Urgent Stroke Triage score-7
LAMS : Los Angeles Motor Scale
LVO : large vessel occlusion, 主幹動脈閉塞
MG : myasthenia gravis, 重症筋無力症
mG-FAST : Modified Gaze-Face-Arm-Speech-Time
Mrace : Modified Rapid Arterial occlusion Evaluation
NCS : non-convulsive seizure, 非けいれん性てんかん発作
NCSE : non-convulsive status epilepticus, 非けいれん性てんかん重積状態
NIV : non-invasive ventilation, 非侵襲的換気法
PASS : Prehospital Acute Stroke Severity scale
PCAS : post-cardiac arrest syndrome, 心停止後症候群
PreSS : Prehospital Stroke Scale
RACE : Rapid Arterial occlusion Evaluation
SSTS : Simplified Stroke Triage Scale
VAN : Vision, Aphasia, Neglect
VES : Vision, Eye deviation, Speech

脳神経蘇生

■1 はじめに

JRC 蘇生ガイドライン 2025 における脳神経蘇生の章は、関連学会（日本神経救急学会・日本集中治療医学会・日本脳神経外科救急学会・日本神経治療学会）のメンバーによる合同委員会を組織し、これを作業部会とした。

本章は、脳を含む全神経系を対象とした neuro-resuscitation, neuroemergency や neurocritical care に関するガイドラインであり、心停止後症候群（post-cardiac arrest syndrome: PCAS）など、CPR に関わる脳神経蘇生は成人の ALS で扱うこととした。

なお、脳神経蘇生を扱う本章は、ILCOR（International Liaison Committee On Resuscitation: 国際蘇生連絡委員会）が元来トピックとして取り上げたものではなく、本章の作成にあたっては前回 JRC 蘇生ガイドライン 2020 同様、わが国独自の作業となっている。したがって、本領域で扱う脳神経蘇生領域のトピックについては、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) を用いたシステマティックレビュー（Systematic Review: SysRev）をもとに、JRC として独自に推奨と提案を作成した。

1. 本章のトピック

取り上げるべきトピックについて、JRC2020 においては脳神経蘇生領域のなかで 4 つのワーキンググループ〔以下 WG: 頭部外傷 (WG1), 脳卒中 (WG2), てんかん重積状態 (WG3), 神経筋疾患 (WG4)〕を組織していた。JRC2025 ではさらに、肝性脳症での新規治療の普及や、あるいは薬物に伴う脳症の増加を反映し、急性脳症 (WG5) をトピックとして追加した。

2. CQ 決定のプロセス

各々の作業部会員がスコープを作成したうえで Clinical Question (CQ) を抽出した。WG メンバーごとの投票にてそれらの優先順位をつけ、それぞれの領域における CQ を決定した。また、前回 JRC2020 で取り上げられた CQ についても再度採用することを可能とし、EvUp を行った。

また、文献検索を行う過程で、適切な論文が検索されなかった場合、または検索されたすべての論文の質が高くなかった場合などはスコーピングレビュー (ScopRev) などとして記載することとした。上記過程を経て、7 つの CQ (表 1, アスタリスク参照) が設定された。

表1 候補となったトピック一覧	
A. 頭部外傷の初期治療（WG1）	
頭部外傷患者の初期治療においてトラネキサム酸投与を行うか*	
成人頭部外傷患者の救急搬送時において、頭位挙上を行うか	
成人頭部外傷患者の救急搬送時において、気管挿管を行うか*	
成人頭部外傷患者における輸液は生理食塩水と調整品質液のどちらを選択するか	
B. 脳卒中の初期治療（WG2）	
病院前での状況で脳卒中疑いの患者に対して急性主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞の予測に予測スコアを用いるか*	
くも膜下出血の再破裂予防治療までの初期治療として血圧管理を行うか	
C. てんかん重積状態に対する初期治療（WG3）	
成人のてんかん重積状態に対する第一選択薬としてどのベンゾジアゼピン系薬を使用すべきか*	
救急外来を受診する成人患者で非けいれん性てんかん重積状態を疑うべき臨床的状況は何か	
D. 神経筋疾患の初期治療（WG4）	
集中治療管理を考慮すべき神経筋疾患の症候として有用な予測因子は何か	
神経筋疾患による急性呼吸不全が疑われた場合、どのような呼吸管理を行うか	
成人の神経筋疾患における急性呼吸不全や自律神経症状に対してどのようなモニタリングが有用か	
E. 急性脳症（WG5）	
一酸化炭素中毒に高気圧酸素療法（HB0）は有効か*	
肝性脳症の治療として急性期の BCAA 投与は有用か*	
肝性脳症の急性期治療に抗菌薬投与は有用か*	
免疫チェックポイント阻害剤誘発性脳炎に副腎皮質ステロイドは有効か	

わが国において、頭部外傷に関しては、『頭部外傷治療・管理のガイドライン第4版』（監修：一般社団法人 日本脳神経外科学会/一般社団法人 日本脳神経外傷学会，編集：頭部外傷治療・管理のガイドライン 作成委員会，2019年10月，医学書院）が，脳卒中に関しては『脳卒中治療ガイドライン 2021[改訂 2025]』（協和企画，2025）が公表されているが，主としてその内容は病院内の専門的治療に関するものである．JRC 蘇生ガイドライン 2025 では，同ガイドラインとの整合性に留意しながらも，主として病院前救護から初期診療における，初期治療・初期蘇生に関わるトピックスを扱うこととした．

3. アウトカムの設定

それぞれの CQ に対する PICOST [Population：患者（傷病者），Intervention：介入，Comparator：比較対照，Outcome：アウトカム，Study Designs：研究デザイン，Timeframe：検索期間もしくは検索日] の決定，特にアウトカム（0）の設定についても，複数のアウトカムを設定し最大8つまでの候補を選択することとした．各アウトカムの重要性の評価を，9点満点としたうえで，各 WG メンバーで修正 Delphi 法により合議し，重大（Critical：9～7点）

であるものを優先的に採用し、議論のうえ、重要なアウトカム (Important: 4~6 点) も必要により採用した。

4. システマティックレビューとメタアナリシス、推奨の決定法

PICO 形式のトピックスに関するキーワードを組み合わせ、検索式を作成した。文献検索には、MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trial, 医学中央雑誌 Web データベースの 3 つのデータベースを用いた。

Cochrane の SysRev ガイドラインに準拠し、文献検索の後、主に WG とは異なる SysRev 担当者により合議しつつ、論文がスクリーニングされ採用論文の可否が決定された。採用されたそれぞれの論文ごとにエビデンスの確実性、リスクオブバイアスの評価を行い、エビデンスプロファイルを作成した。推奨作成には GRADE を取り入れ、Evidence to Decision Table (EtD) を作成後、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、EtD フレームワークを用いた合意形成を行った。すなわち、下記①~⑤の合意形成を行うことを事前に各 WG メンバーに周知し、全一致での同意を得た。

① 80%以上の票が「強い」推奨に集中したら、「強い」推奨とし、本ガイドラインでは「推奨する」と表記する。

② ①の条件は満たさないが、80%以上の票が特定の方向に集中した場合、一方の「条件付き」推奨とし、本ガイドラインでは「提案する」と表記する。

③ ①②の条件は満たさないが、「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付き推奨」に 80% 以上の票が集中した場合、本ガイドラインでは「実施することもしないことも推奨と提案ができない」または「推奨と提案を提示しない」と表記する。

④ ①~③ともに条件を満たさない場合は、結果を公表したうえで討論し、再投票する。

⑤ 本工程を 3 回繰り返しても決定できない場合は、「推奨なし」とし、本ガイドラインでは「推奨、もしくは提案する十分なエビデンスがない」などと表記する。

■2 病院前～急性期における脳神経蘇生

1. 頭部外傷の初期治療：抗線溶薬

レビューの実施理由

頭部外傷による凝固線溶障害、特に線溶亢進状態は、頭蓋内出血を増悪させる一因として重要である。トラネキサム酸はプラスミノゲンのフィブリンへの結合およびプラスミノゲンの活性化を阻害することによりフィブリン分解を防ぎ、止血作用を発揮する。抗線溶薬であるトラネキサム酸の早期投与は頭部外傷の出血性病変の進行に対しての抑制効果が期待される反面、血管閉塞性や出血性合併症と死亡について検証した大規模研究は少なかった。そのため頭部外傷患者に対してトラネキサム酸の投与が効果的かどうかの CQ に対してエビデンスを評価する重要性は高い。本トピックについては、JRC 蘇生ガイドライン 2020 において SysRev を行い、推奨と提案を提示したが、その後新たなエビデンスが発表されたため再度 SysRev を行った。

CQ：頭部外傷患者の初期治療においてトラネキサム酸投与を行うか？

P：すべての頭部外傷患者

I：トラネキサム酸

C：プラセボ

O：■重大：すべての時点の死亡，神経学的転帰**良好** [Glasgow Outcome Scale (GOS)：Good Recovery：GR/Moderate Disability：MD]，出血の拡大，脳梗塞合併症

■重要：出血の拡大（量）

S：すべてのランダム化比較試験（RCT）

T：データベース内すべての検索しうる論文（検索日：2024年10月27日）

推奨と提案

頭部外傷患者に対して，トラネキサム酸を投与することを提案する（弱い推奨，エビデンスの確実性：中，Grade 2B）。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

データベースから 1,572 編の論文がスクリーニングされ，重大なアウトカムとしての死亡についての 9 件の RCT があった（エビデンスの確実性：中等度，バイアスのリスクによりグレードダウン）。この 9 件をメタアナリシスしたところ ($n=11,190$)，トラネキサム酸投与群のうち 1,017 例 (17.5%) が死亡し，対照群では 1,018 例 (18.9%) が死亡した。（RR 0.92 [95%CI 0.80~1.05]）。（RR 0.93 [95%CI 0.86~1.01, $p=0.09$]）。死亡に関する効果推定値は，1,000 名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで死亡する人が 15 名減少した [95%CI -38~9]。重要なアウトカムである神経学的転帰**不良**（GOS にて Severe Disability：SD, Vegetative State：VS, Dead：D）に関して 6 件の RCT があった ($n=1,845$)（エビデンスの確実性：中等度，バイアスのリスクによりグレードダウン）。トラネキサム酸投与群 1,106 例のうち 767 例 (69.3%) が神経学的転帰**不良**であり，一方，プラセボ群 739 例のうち 519 例 (70.2%) が神経学的転帰**不良**であった。神経学的転帰**不良**に関する効果推定値は，1,000 名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで神経学的転帰**不良**が 15 名少ない [95%CI -29~0]。

重大なアウトカムである血栓性・虚血性合併症に関して 4 件の RCT があった（エビデンスの確実性：非常に低い，バイアスのリスク，非一貫性，不精確さによりグレードダウン（RR 1.03 [95%CI -0.54~1.97]）。血栓性・虚血性合併症の推定値は，1,000 名の傷病者にトラネキサム酸投与が行われることで 1 名増加した [95%CI -9~18]。

これまで，外傷後 8 時間以内の頭部外傷を除く外傷性出血急性期の患者（収縮期血圧<90 mmHg もしくは脈拍>110/分，あるいはこれら両方を満たす患者）を対象に，トラネキサム酸 1g を 10 分かけて静注後，同量を 8 時間かけて持続静注した試験（CRASH-2 試験）がある。CRASH-2 試験では，トラネキサム酸が血管閉塞性病態の発症を増加せず，全死亡（RR 0.91 [95%CI 0.85~0.97]）および出血性死亡（RR 0.85 [95%CI 0.76~0.96]）を低下させた。その効果は，発症後 3 時間以内にトラネキサム酸を投与した症例で顕著であり，予測死亡に関係なく 3 時間を超えた症例での死亡が上昇することが示された。しかしこの試験では頭部単独外傷の患者は除外されており，頭部外傷患者の外傷関連死・後遺症・合併症に対するトラネキサム酸の効果の検証が急務であった。

2019年に報告された受傷後3時間以内の頭部外傷患者でGCSは12以下の患者またはCTで頭蓋内出血を認めた患者を対象（GCS 3または両側対光反射消失症例、重症非頭蓋内出血症例は除外）とした研究（CRASH-3試験：無作為化プラセボ対照試験 RCT, $n=9,202$ ）によると、主要評価項目である、外傷後28日以内の院内での頭部外傷関連死は、トラネキサム酸群18.5%（855例/4,613例）、プラセボ群19.8%（892例/4,514例）であった（RR 0.94 [95% CI 0.86~1.02]）。GCS 3点または両側対光反射消失症例を除外した解析では、頭部外傷関連死がトラネキサム酸群12.5%（485例/3,880例）、プラセボ群14.0%（525例/3,757例）であった（RR 0.89 [95% CI 0.80~1.00]）。GCS 9~15で中等度の頭部外傷患者に対するそれぞれのRRは0.78 [95% CI 0.64~0.95]で有意差を認めたが、より重症例ではRR 0.99 [95% CI 0.91~1.07]であり、有意差が示されなかった。中等度の頭部外傷患者では3時間以内のトラネキサム酸投与が晩期での投与と比較すると早期治療が死亡率を改善（ $p=0.005$ ）したのに対し、重症患者ではその差を認めなかった（ $p=0.73$ ）。血管閉塞症の合併はRR 0.98 [95% CI 0.74~1.28]、けいれんは（RR 1.09 [95% CI 0.90~1.33]）でいずれも有意差は認められなかった。

2025年に公開された研究ではトラネキサム酸投与のRCTでは病院前のトラネキサム酸投与が輸血量を改善すると報告された。また、頭部外傷患者では、D-dimerが転帰予測因子として有用であるという報告が散見される。わが国における「外傷急性期凝固線溶動態に関する多施設共同後ろ向き観察研究 J-OCTET」の結果では、D-dimer値 $40\mu\text{g/mL}$ 未満の患者では生存率に差がなく、 $40\mu\text{g/mL}$ 以上の患者ではトラネキサム酸投与は生存期間を有意に延長した。線溶亢進を示唆するD-dimer高値の症例で有効性が示されたことから、線溶が亢進している症例に対するトラネキサム酸の効果との関連性が指摘されている。

エビデンスから決断を導くための枠組み（EtD）のポイント

重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため、「低」とした。望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、死亡や神経学的転帰不良に関するリスク差は出血性・梗塞性合併症のそれらより大きく、介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るためおそらく介入が優位であると判断した。直接的コストは、トラネキサム酸は1gで約117円とコストに関する容認性は高く、投与に伴う労務負担も少ないと判断した。

実行可能性は、トラネキサム酸は安価な薬物であり、WHOの指定するEssential Drug Listにも記載されており、先進国のみならず途上国でも入手可能である。ゆえCRASH-3の参加施設が世界各国にあったように、多くの国や地域で施行しうる介入であり、わが国の医療機関においても入手可能であるため、実行可能性は高いと判断した。推奨については、頭部外傷患者に対する早期トラネキサム酸投与は、望ましい効果が望ましくない効果を上回り、コスト面で容認され実行可能である。

以上の理由から頭部外傷患者において、トラネキサム酸を投与することを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：中等度 Grade 2B）とした。

患者にとっての価値とJRCの見解

本CQにおいては、頭部外傷患者の3時間以内の早期治療として、トラネキサム酸を使用した各アウトカムについての患者・家族の価値観に関するデータはない。重症度や病型に関する検討はなされていないので、実施に関しては症例ごとの判断に委ねられる。

今後の課題

- ・トラネキサム酸投与において、さらに適切な病型や重症度、至適投与量、投与タイミングの検討を要する。
 - ・トラネキサム酸の病院前投与の有効性の検討が必要である。
 - ・また D-dimer 値によるトラネキサム酸の効果の違いや病院前からの投与などによるトラネキサム酸の効果についても今後の検証の必要性が示唆される。
- 小児においては最適なトラネキサム酸の投与量が定まっておらず、今後の研究が必要である。

2. 頭部外傷の初期治療：頭位挙上

レビューの実施理由

頭部外傷患者に対する病院前救護および救急初期診療において、二次的脳損傷を最小に制御し、合併症を回避することは重要である。重症頭部外傷患者の集中治療管理では頭蓋内圧（ICP）亢進を防ぎ、適切な脳灌流圧（CPP）を保つ目的で、30° 程度の頭位挙上で体位管理されることが一般的である。米国の約半数の州（15/32）の病院前プロトコルでは外傷性脳損傷患者の救急搬送では頭部を高くすることが推奨されている。モニタリングや実施可能な治療手段が限られる病院前から救急外来への搬送途上において、頭部外傷患者をどのような体位で管理することが望ましいか検証することは、メディカルコントロールおよび救急初期診療において意義があるという考えのもとで本 CQ を立案した。以下のような PICO を設定し、SysRev を計画したが、現時点で推奨と提案に至る十分なエビデンスがなく、ScopRev とした。

CQ：成人頭部外傷患者の救急搬送時において、頭位挙上を行うか？

P：病院前から救急外来に搬送される成人頭部外傷患者

I：頭位挙上

C：仰臥位

O：■重大：死亡（短期，長期），神経学的転帰

■重要：入院日数の短縮，合併症発生

S：すべてのランダム化比較試験（RCT）

T：データベース内すべての検索しうる論文（検索日：2025 年 8 月 6 日）

一次スクリーニングとして 1,347 編の論文が検索されたが結果として PICO に合致するような RCT は見当たらず、現時点ではメタアナリシスを実施することは困難であると判断し、ScopRev とした。

重症頭部外傷患者の救急搬送に際しては、確実な頸椎固定・運動制限のもと気道、呼吸、循環を安定化し、低酸素、低血圧を回避するとともに、ICP 亢進が疑われる場合には脳静脈の灌流の鬱滞をなくすため、頭位を正中位とし 30° 以上に挙上することが推奨されているが、その科学的根拠は明確ではない。病院内における ICP モニタリング環境下での頭部外傷患者の頭位挙上に関するメタアナリシスでは、頭位挙上により ICP は低下したが、CPP と脳酸素化パラメータに変化は認められず、これは重症外傷性脳損傷患者でのサブグループ解析においても同様であった。また転帰に着目したメタアナリシスでも体位管理による ICP や CPP など生理学的パラメータの変化と臨床転帰との相関を示すエビデンスは示されず、重症頭部外

傷患者の集中治療管理中の頭位挙上の効果，長期的な臨床転帰を評価するためには，より大規模な試験が必要とされている．病院内での環境と異なり，病院前救護においては救急車搬送中の加速度変化が頭蓋内圧に与える影響も考慮する必要があるかもしれない．一般に救急車内で患者は頭部が進行方向に向くようにストレッチャーを載せられるが，仰臥位では加減速の際の頭蓋内圧変化が頭位挙上時に比して高い可能性があるという報告もあり，頭部外傷患者の病院前救急搬送時の体位管理に関して大規模な試験実施が望まれる．

3. 頭部外傷の初期治療：気管挿管

レビューの実施理由

頭部外傷患者に対する確実な気道確保は重要であり，窒息や誤嚥性肺炎を防ぐと考えられている．しかしながら，病院前気管挿管は確実な気道確保ができる一方で，病院内と比べて気管挿管に伴う合併症が増える場合や病院搬送時間の延長にも繋がる可能性がある．わが国では，原則，救急隊は心停止でない頭部外傷患者に対して，病院前気管挿管を実施することはできない．一方，ドクターカーやドクターヘリ等で医師が現場に臨場する場合は病院前気管挿管が可能である．わが国においても有効性の検討が必要である．一方，海外において現在までに行われた研究では，病院前気管挿管により死亡などの転帰を改善したとする報告と，転帰は改善しないという報告が混在している．これらの理由から，本ガイドラインにおいてわが国における頭部外傷患者の病院前気管挿管の有用性を検討することとした．

CQ：成人頭部外傷患者の救急搬送時において，気管挿管を行うか？

P：成人頭部外傷患者

I：病院前気管挿管あり

C：病院前気管挿管なし

O：■重大：短期死亡，長期死亡，神経学的転帰，ADL，全ての合併症

■重要：患者搬送時間の延長

S：すべての RCTT：MEDLINE（PubMed）・Cochrane Central・医中誌で検索した全ての論文（検索日：2024 年 7 月 17 日）

推奨と提案

成人頭部外傷患者の救急搬送時における気管挿管については，実施することもしないことも推奨と提案ができない．

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

MEDLINE（PubMed），Cochrane Central，医中誌を用いて検索し，630 編の論文が得られた．同論文に対し，一次・二次スクリーニングを行い，最終的に 2 編の論文が PICO と合致したと判断された．長期死亡の改善に関わる効果推定値は，病院前気管挿管あり vs 病院前気管挿管なしで，RD（リスク差）67 多い/1,000 名 [95%CI 67 少ない～308 多い] であった．神経学的転帰の改善に関わる効果推定値は，病院前気管挿管あり vs 病院前気管挿管なしで，RD（リスク差）115 少ない/1,000 名 [95%CI 206 少ない～0 多少ない] であった．

エビデンスから決断を導くための枠組み（EtD）

重大なアウトカムのエビデンスの確実性のうち、最も低いものを採用するため「非常に低い」とした。介入は、望ましくない効果である死亡を増やし、神経学的転帰を悪化させた。そのため予想される望ましい効果は明らかではなく、わからないと判断した。さらに介入による望ましくない効果をみたアウトカムが抽出できず、今回の SysRev では評価できなかった。

介入では病院前での気管挿管が必要となるため、気管挿管に関わる物品の準備に加え、医師や救命士などの病院前活動のための人員の確保が必要となる。そのため病院前で気管挿管しない比較対照のほうが費用対効果はよいとした。必要資源量は、気管挿管に関わる物品の準備や医師や救命士の確保が必要となるため、資源利用は介入により中等度の増加とした。容認性は、介入により病院前での気管挿管に関わる医療行為が発生するため、医師や救命士への負担が増える可能性がある。また保険診療内ではあるが、介入で患者の医療費が増える可能性もある。地域や患者の状況により容認性は異なると考えられた。そのため容認性は、さまざまと判断した。実行可能性は病院前での気管挿管が可能かはドクターカーやドクターヘリがあるか等、地域により異なると考えられる。そのためさまざまと判断した。

病院前気管挿管により死亡は増え神経学的転帰は悪化する可能性があるが、実行者によりその効果は異なると考えられ、望ましい効果はわからなかった。また地域による病院前気管挿管の実行可能性が大きく異なることから、本 CQ では実施することもしないことも推奨と提案ができないとした。

患者にとっての価値と JRC の見解

わが国では心停止でない頭部外傷患者の病院前気管挿管は主に医師が担当しており、諸外国との状況が大きく異なる。熟練した医師による病院前気管挿管は転帰を改善する可能性があるが、今後の検討課題である。

今後の課題

- ・意識レベルにより病院前気管挿管の有用性は異なると考えられる。今後、患者重症度や頭部外傷の病態に着目したサブグループ解析など、新たな研究が期待される。

4. 頭部外傷の初期治療：初期輸液

レビューの実施理由

JRC ガイドライン 2020 においては、初期輸液として高張食塩水について検討を行い、有効性は見いだせず、またエビデンスが限られていることから推奨も提案も行わないとした。その後発表された、高張食塩水についてのメタアナリシスにおいてもその有効性はなく、わが国での普及状況も考慮して今回は、CQ としては取り上げないこととした。しかし、初期の輸液製剤の選択は重要な臨床課題である。実際に、集中治療患者では生理食塩水と調整品質液の比較をした場合、調整品質液のほうが腎障害の発生が少ないなど、輸液製剤の選択が患者アウトカムに影響をする可能性がある。一方で、血漿浸透圧が低いことは脳浮腫の発生と関連する。そのため頭部外傷患者の初期診療において、生理食塩水に対して調整品質液を使用することで腎障害の減少といった益と、脳浮腫による神経学的転帰の悪化といった害のバランスを明らかにすることは重要と考えた。そこで、CQ として立案し、以下のような PICO を設定し、SysRev を計画した。

CQ：成人頭部外傷患者における輸液は生理食塩水と調整晶質液のどちらを選択するか？

P：成人頭部外傷患者

I：調整晶質液の投与

C：生理食塩水の投与

O：■重大：死亡（短期，長期），神経学的転帰，急性腎障害，あらゆる重篤な副作用

■重要：過剰輸液，頭蓋内圧低下

S：すべての RCT

T：データベース内のすべての検索しうる論文（検索日 2025 年 7 月 28 日）

708 件の一次スクリーニングおよび 5 件を二次スクリーニングののち、1 件のみが採用された。これは、後述のごとく、救急外来から 72 時間の輸液に関するものであり、その 70% が手術も必要としていた。結果として本 PICO に合致するような RCT は複数存在せず、極めて限定的であることから、現時点ではメタアナリシスを実施することは困難であると判断し Scoping Review とした。RCT の事後解析では、頭部外傷患者における調整晶質液は生理食塩水に比して死亡の増加が懸念されている。70 名の頭部外傷患者を対象とした最新の RCT において調整晶質液は生理食塩水に対して 3 日目の頭蓋内圧は有意に高かったが (18.60 ± 9.26 vs 12.77 ± 3.63 mmHg)，死亡率，腎障害，6 か月後の神経学的転帰に差はなかった。このようにエビデンスは限られているものの、欧州集中治療医学会の集中治療患者における輸液療法のガイドラインにおいては、頭部外傷患者においては生理食塩水を使用することを提案している。一方で、大規模データベースを用いた後ろ向き研究において、頭部外傷患者の入院 24 時間以内の最高血清ナトリウム値が 144mmol/L を超えると死亡率が上昇することが示唆されている。このように輸液製剤の選択だけでなく輸液量とそれによって生じる血清ナトリウム値の変動が頭部外傷患者の転帰に影響する可能性があり、調整晶質液，生理食塩水をどのように選択し、どれくらい輸液するかに関する質の高いエビデンスの創出が期待される。

5. 脳卒中の初期治療：病院前主幹動脈閉塞スケール

レビューの実施理由

急性脳主幹動脈閉塞（large vessel occlusion：LVO）による脳梗塞は、急速に神経症候の悪化を呈し、早期に適切な治療が行われなかった場合には、致死性的あるいは重篤な後遺症を残す転帰を辿る可能性が高い。一方で、迅速な再灌流療法（血栓溶解療法や血栓回収療法）を実施すれば、患者の機能的転帰が改善することが明らかとなっている。そのため、LVO による急性期脳梗塞を早期に診断することは極めて重要である。病院前の段階で救命士が身体所見および神経症候に基づいて行う予測スコアは、LVO による急性期脳梗塞の可能性を迅速に評価するためのツールであり、スコアが陽性と判定された場合には、血栓回収療法が可能な適切な医療機関への優先搬送を行い治療開始までの時間が短縮されると期待されている。そのため、このような LVO による急性期脳梗塞を予測するスコアを病院前の状況で用いた場合の診断精度について検証を行う重要性は高い。

LVO による急性期脳梗塞に対する治療のエビデンスとして、発症 6 時間以内の前方循環系主幹動脈の急性閉塞による脳梗塞に対して、血栓回収療法を早期に行うことで 3 か月後の機能的転帰が改善することが複数の RCT のメタアナリシスである HERMES 研究で示されており、

各国のガイドラインでエビデンスレベル A の治療として推奨されている。また、最終健常確認時刻から 6~24 時間の前方循環系主幹動脈の急性閉塞による脳梗塞に対して、画像診断によって適応を決定し、血栓回収療法を早期に行うことで 3 か月後の機能的転帰が改善することが複数の RCT のメタアナリシスである AURORA 研究で示されており、各国のガイドラインでエビデンスレベル A または B の治療として推奨されている。

一方、LV0 を予測するスケールの診断精度に関する過去の SysRev では、予測スケールの多くは脳梗塞と診断された患者の病院到着時の神経症状に基づいて作成されており、その診断精度は高くなかった。そのため、病院前の状況において主に救急隊員などの医療従事者によって LV0 による急性期脳梗塞の予測スケールを用いた場合の診断精度について、検証する必要性があった。

CQ：病院前での状況で脳卒中疑いの患者に対して急性主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞の予測に予測スコアを用いるか？

P：脳卒中疑いの患者

I：病院前の状況で実施する主幹動脈閉塞の予測スコア

C：なし

O：急性主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞診断の正確性

S：すべての観察コホート研究

T：データベース内の 2016 年 10 月~2024 年 7 月までに報告された論文

推奨と提案

病院前での状況で脳卒中疑いの患者に対して急性主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞の予測に予測スコアを用いることを提案する（弱い推奨，エビデンスの確実性：中等度 Grade 2B）。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

データベースから 6,449 編の論文がスクリーニングされ、脳卒中疑い患者の搬送の際に病院前の状況で予測スケールを用い、搬送後に画像検査による LV0 の診断がなされていた研究は 43 件あり、うちデータが重複していた 1 件を除外した 42 件を組み入れてメタアナリシスを行った。

3 件以上の研究で検証されていた LV0 予測スケールとその閾値は、RACE ≥ 5 (9 研究, 7,115 例), FAST-ED ≥ 4 (7 研究, 4,177 例), C-STAT ≥ 2 (6 研究, 4,427 例), CPSS ≥ 3 (4 研究, 3,134 例), LAMS ≥ 4 (4 研究, 5,047 例), CPSS ≥ 2 (3 研究, 12,493 例), G-FAS ≥ 3 (3 研究, 4,079 例), および PASS ≥ 2 (3 研究, 4,079 例) であった。さらに、ACT-FAST, APSS, CG-FAST, ELVO screen, FACE2AD, Hunter-8, JUST-7, mG-FAST, PreSS, SSTS, VAN, VES, および mRACE の各予測スケールは、2 件以下の研究で検証されていた。

QUADAS-2 (a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies 2) を用いたバイアスリスクの評価では、20 件の研究において少なくとも 1 項目以上で高いバイアスリスクを有すると判断された。

3 件以上の研究で評価されていた 8 指標について各々メタアナリシスし、診断精度を評価した結果を hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) モデルを用いて補遺に示す。RACE ≥ 5 (感度 0.72 [95%CI 0.67~0.76], 特異度 0.73 [95%CI 0.64~

0.80]) や、FAST-ED ≥ 4 (感度 0.71 [95%CI 0.61~0.78], 特異度 0.75 [95%CI 0.64~0.83]) など、これらの 8 指標について検査性能は正確であると判断された。

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確性を考慮し、検査精度のエビデンスの確実性は全体として「中程度」と判断された。

病院前の状況において LV0 予測スケールを用いる効果のバランスについて、LV0 を伴う急性期脳梗塞を選別し迅速に血栓回収療法が可能な施設に搬送することにより、治療開始までの時間が短縮されて良好な転帰を得ることは患者にとって大きな利益があると考えられる。一方で、RACE ≥ 5 の患者を血栓回収可能な医療機関への直接搬送群と、最寄りの脳卒中センターへの通常搬送群（血栓回収療法の適応がある症例はその後転送）にランダム化した RACECAT 試験において、搬送後に脳出血と診断された 302 例（直接搬送 137 例、通常搬送 165 例）では 90 日後の機能的転帰が直接搬送群で有意に不良であった（補正共通 OR 0.63 [95% CI 0.41~0.96]）。すなわち、脳出血の患者が LV0 による脳梗塞と誤って予測され遠方の病院に搬送されることで、搬送中の合併症や搬送後の肺炎の発生により、潜在的に不利益が及ぶ可能性がある。わが国においては、脳卒中患者の約 75% が脳梗塞であること、人口の約 98% が血栓回収可能な医療機関へ 1 時間以内搬送可能であることから、予測スケールによる診断が真陽性であった場合の利益は、真陰性であった場合の不利益の 10 倍の価値があると想定し、検査前確率が 5%, 10%, 20% のそれぞれの場合で LV0 予測スケールを用いる net benefit を算出した。今回のメタアナリシスに組み入れられた研究では、脳卒中疑い症例のうち実際に LV0 に伴う急性期脳梗塞であった有病割合が中央値で 16.4% であったことから、これら 8 つの指標を用いたほうが利益を多く得られると考えられ、予測スケールを用いることを支持すると判断した。

わが国において病院前の状況で救急隊員が LV0 予測スケールを使用することは、すでに日本脳卒中学会や消防庁から勧告されており、実行可能性は高いと判断した。

以上の理由から、病院前の状況で脳卒中疑いの患者に対して、急性主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞を予測するスコア（RACE スコア、FAST-ED スコア、G-FAST スコア、LAMS スコア、CPSS スコアなど）を用いることを提案する（弱い推奨、エビデンスの確実性：中等度 Grade 2B）とした。

患者にとっての価値と JRC の見解

本 CQ においては、病院前の状況で LV0 予測スケールを用いた場合の診断精度について検証したが、病院前でスコアを用いて適切に患者を LV0 と認識することが、患者の転帰改善につながるという非直接的なエビデンスであることに注意が必要である。予測スケールにもとづいて搬送先を選定することで、脳卒中疑い患者全体の転帰が改善するかについては不明である。RACECAT 試験では、RACE ≥ 5 の脳梗塞症例を血栓回収施設へ直接搬送しても、直近の施設へ搬送してから転送しても、3 か月後の転帰に差は認めなかった。ただし、本試験では直接搬送例において発症から病院到着までの時間が中央値で 142 分を要しており、通常搬送に比べ約 1 時間遅れており、血栓回収療法の開始までの時間は短縮されたが、静注血栓溶解療法開始までの時間は延長してしまったことが関与していると考えられる。わが国においても、地域によって医療資源の状況は異なっており、本 CQ の判断が変わる可能性がある。また、最近

では中大脳動脈分枝（M2 以遠）や前大脳動脈、後大脳動脈などの中血管閉塞による脳梗塞に対する血栓回収療法が、患者の転帰を改善させないことが報告されており、LV0 を予測された患者に含まれた場合には遠方まで搬送される不利益のために、偽陽性の臨床的価値が変わる可能性がある。

今後の課題

- ・わが国で考案されすでに救急現場で用いられている ELVO screen, FACE2AD, JUST-7 については検証された研究が少なく、メタアナリシスに含まれなかった。また消防庁より通達された脳卒中学会推奨の標準 LV0 scale は報告がなかった。これらの予測スケールについてはわが国でのさらなる検証が必要である。
- ・病院前でスコアを用いて適切に患者を LV0 と認識することが、患者の転帰改善に直接的に改善するかどうかについては今後の研究が必要である。
- ・わが国の各地域の状況に応じて、予測スケールに基づいて直接搬送することが患者の転帰改善に繋がるかを検討することが重要である。

6. 脳卒中の初期治療：破裂脳動脈瘤患者の至適血圧

レビューの実施理由

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は代表的な神経救急疾患である。わが国における未破裂脳動脈瘤の前向き観察研究である UCAS JAPAN により、脳動脈瘤が破裂した患者の死亡率は 35%、救命できたとしても 29%は介護が必要となることが示された。わが国ではくも膜下出血による死亡者数は年間 1 万人を超えており、くも膜下出血の転帰改善は重要課題である。

くも膜下出血において、出血源の根治術前に再出血をきたすと転帰が悪化する。血圧上昇は再出血の危険因子と報告されており、降圧療法は介入可能な手段として意義があると考えられる。従来、米国心臓協会/脳卒中協会およびわが国の脳卒中治療ガイドライン 2021 は目標収縮期血圧を 160 mmHg、欧州脳卒中機構は 180 mmHg としていたが、2023 年の米国心臓協会/脳卒中協会ガイドラインでは特定の目標血圧を推奨する根拠が乏しいとしている。そこで、以下の PICO を設定し、SysRev を計画した。

CQ：くも膜下出血の再出血予防治療までの初期治療として血圧管理を行うか？

P：成人のくも膜下出血患者（クリッピング術やコイル塞栓術など再破裂予防治療を行う予定の患者）

I：降圧管理

C：血圧管理しない、または介入よりも高い血圧管理

O：■ 重大：長期生存、神経学的転帰、QOL、短期生存、再出血イベント、入院期間

S：すべての RCT

T：データベース内すべての検索しうる論文（2024 年 6 月 30 日まで）

すべての期間の RCT を対象としたが、2021 年に Cochrane から SysRev があるため、GRADE-ADLOPMENT を適応し文献検索は 2020 年以降 2024 年 6 月までとした。独自に検索式を設定し文献検索を行ったが、該当する新規文献は見いだせなかった。

Cochrane のレビューによると、くも膜下出血患者に対する血圧介入の RCT は 3 件あり、2 件は遅発性脳虚血に対する昇圧療法に関するもので、今回の PICO の対象外であった。1 件はくも膜下出血後の β ブロッカー内服による降圧療法群と対症療法群との転帰を検討したもので、エビデンスのレベルは非常に低く、再出血との関係は検討されていない。

そこで、本作業部会は動脈瘤根治術までの血圧と再出血を検討した観察研究に関する網羅的研究を検索した。該当研究は 5 件あり、15 件の研究を対象とし、収縮期血圧の閾値を >140 mmHg, >160 mmHg, >180 mmHg, >200 mmHg としてメタアナリシスを行った。共変量を調整した多変量モデルによるメタアナリシスは、収縮期血圧 >160 mmHg でのみ可能であったが、調整 HR 1.13 (95%CI 0.98~1.31 ; $I^2 = 0\%$) で再出血との関連は検出できなかった。対象研究のバイアスリスクは中等度から高度であり、エビデンスの確実性は非常に低かった。以上の結果から、動脈瘤治療前的高血圧と再出血リスク増加との関連の有無について結論づけることができなかった。

くも膜下出血の再出血は、重症ほど、発症からの時間が短いほど多いことが知られている。一方、急性期には脳血流の低下をきたし、重症であるほどその程度は著しい。血圧上昇は頭蓋内圧が亢進した患者の脳灌流圧を保つ生理的反応であると考えられる。血圧が低いほど再出血リスクは低いが、低血圧は脳灌流圧の低下をもたらす、転帰に悪影響を及ぼすことが懸念される。また、発症前の平常血圧は患者によって異なる。脳虚血と再出血リスクの異なる患者を一律の血圧で管理することの評価は困難であるかもしれない。さらに、降圧に用いる薬物（降圧薬か麻酔薬かその両方か）、動脈瘤根治術までの降圧治療の時間、目標血圧に到達し維持できたかについても検討されていない。以上、くも膜下出血急性期の血圧管理は、現時点ではくも膜下出血の再破裂予防治療までの初期治療として血圧管理に関する質の高い RCT は存在せず、再破裂リスクとの直接的な因果関係を示す根拠は乏しいが、各々の症例ごとに再出血予防と脳血流の維持という相反する要因のバランスをとることが求められている。

7. てんかん重積状態に対する初期治療：ベンゾジアゼピン系薬物

レビューの実施理由

てんかん重積状態は、患者の生命転帰および神経学的転帰に大きく関わるため、迅速な治療介入が必要である。わが国における「てんかん診療ガイドライン 2018 追補版 2022」では、第一段階での治療薬として、ベンゾジアゼピン系薬物のジアゼパム、ロラゼパムないしミダゾラムの静注が推奨されている。海外ではロラゼパム静注が成人のてんかん重積状態の第一選択薬として推奨されているが、わが国では依然としてジアゼパム静注も多く使用されている。わが国では 2019 年 2 月にロラゼパムが発売となり、もともと小児のみの適応であったミダゾラム静注も 2021 年 9 月に成人のてんかん重積状態に対して適応となった。現在成人のてんかん重積状態に対してジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムのいずれもが使用可能になっているが、どの薬物を用いるかという臨床的疑問の重要性は高い。

JRC 蘇生ガイドライン 2020 では、ロラゼパムとジアゼパムについて推奨と提案を行ったが、今回、ミダゾラムも含めて新たに SysRev を行った。

CQ：成人のてんかん重積状態に対する第一選択薬としてどのベンゾジアゼピン系薬物を使用すべきか？

P：成人のけいれん性てんかん重積状態患者

I：ロラゼパム (C：ジアゼパム)，ミダゾラム (C：ジアゼパム，ロラゼパム)

C：ジアゼパム，ロラゼパム

O：■重大：死亡，臨床的発作停止，神経学的転帰，気管挿管，発作再発

S：すべてのRCT

T：データベース内のすべての検索しうる論文 (検索日 2024 年 6 月 18 日)

推奨と提案

成人のけいれん性てんかん重積状態に対する第一選択薬としてロラゼパム静注もしくはミダゾラム筋注を行うことを提案する (弱い推奨 エビデンスの確実性「低」, Grade 2C ただしミダゾラム筋注は現在わが国では保険適用外使用となる)。

優れた医療慣行に関する記述

ロラゼパム静注もしくはミダゾラム筋注が使用できない場合は，ジアゼパム静注を用いる (優れた医療慣行に関する記述)。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

今回，RCT として 3 編の論文が検索された。それぞれ，ジアゼパム 10mg 静注とロラゼパム 4mg 静注の比較，病院前におけるジアゼパム 5mg 静注とロラゼパム 2mg 静注の比較，病院前におけるミダゾラム 10 mg 筋注とロラゼパム 4 mg 静注の比較の 3 編の論文である。以下では①ロラゼパム静注とジアゼパム静注の比較と②ミダゾラム筋注とロラゼパム静注の比較を分けて記述する。

① ロラゼパム静注とジアゼパム静注

ジアゼパム静注に対するロラゼパム静注の投与に関し，重大なアウトカムとしての死亡について，2 件の RCT があった ($n=213$) (エビデンスの確実性：低い，不精確さによりグレードダウン)。効果推定値は，1,000 名あたり 2 名の増加 [95%CI 1,000 名あたり -7 名～16 名増加] (RR 1.72 [95%CI 0.43～6.90]) であり，有意差はみられなかった。

重大なアウトカムとしての臨床的な発作停止についても，RCT が 2 件あった ($n=204$) (エビデンスの確実性：中等度，不精確さによりグレードダウン)。効果推定値は 1,000 名あたり 86 名の増加 [95%CI 1,000 名あたり 32 名～144 名増加] (RR 1.24 [95%CI 1.03～1.49]) で，ロラゼパムがジアゼパムよりも有意に良好であった。

その他の重大なアウトカムとしての神経学的転帰**良好**について，RCT が 1 件あった ($n=132$) (エビデンスの確実性：中，不精確さによりグレードダウン)。効果推定値とその CI は 1,000 名あたり 23 名の減少 [95%CI 1,000 名あたり -155 名～132 名増加] (RR 0.97 [95%CI 0.80～1.17]) で有意差はみられなかった。

また重大なアウトカムとしての気管挿管についても RCT が 1 件あり ($n=134$) (エビデンスの確実性：低い，不精確さによりグレードダウン)，効果推定値は 1,000 名あたり 18 名の増加 [(95%CI -50 名～211 名増加] (RR 1.20 [95%CI 0.43～3.39]) で，有意差を認めなかった。

② ミダゾラム筋注とロラゼパム静注

重大なアウトカムとしての臨床的発作消失について，RCT が 1 件あった ($n=893$) (エ

ビデンスの確実性：高）。効果推定値は1,000名あたり101名の増加 [95%CI 1,000名あたり38名～171名増加] (RR 1.16 [95%CI 1.06～1.27]) で、ミダゾラム筋注がロラゼパム静注よりも有意に良好であった。

重大なアウトカムとして気管挿管については、RCTが1件あった ($n=893$) (エビデンスの確実性：低。不精確さによりグレードダウン)。効果推定値とそのCIは1,000名あたり3名の減少 [95%CI 1,000名あたり-42名～50名増加] (RR 0.98 [95%CI 0.71～1.35]) で有意差はみられなかった。また、重大なアウトカムとしての発作再発については、RCTが1件あった ($n=893$) (エビデンスの確実性：低。不精確さによりグレードダウン)。効果推定値とそのCIは1,000名あたり8名の増加 [95%CI 1,000名あたり-27名～60名増加] (RR 1.08 [95%CI 0.74～1.57]) で有意差はみられなかった。

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

- 1) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？
アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため、「弱」とした。
- 2) 望ましい効果と望ましくない効果のバランスはどうか？
臨床的発作停止はジアゼパム静注群に比してロラゼパム静注群が、またロラゼパム静注群に比してミダゾラム筋注群で有意に多かった。また気管挿管や死亡では両群で有意差を認めておらず、介入による望ましい効果が、望ましくない効果を上回ると考える。
- 3) 費用対効果はどうか？
ジアゼパム注射液 5mg は 79～118 円、ロラゼパム注射液 2mg は 2,024 円、ミダゾラム注射液 10mg は 92～115 円 (ミダフレッサ®静注 0.1% 10mg は 3,184 円) (2025 年 1 月 1 日現在)。価格差はあるが容認範囲内と考える。
- 4) 実行可能性はどうか？
コストの問題はあるがロラゼパムの投与は救急外来で実行可能である。ただし、適切なシリンジで本薬の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩水液または 5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈 (希釈後の濃度：ロラゼパムとして 1mg/mL) して投与することと、2～8℃で保存、遮光保存の記載が添付文書にある。またミダゾラム筋注については、わが国ではミダゾラム注射液はてんかん重積状態に対して保険適用外、ミダフレッサ®静注 0.1%は筋注が保険適用外使用となることに注意が必要である。
- 5) 推奨について
今回成人のけいれん性てんかん重積状態に対する初期治療に関して検討を行った。上記よりロラゼパム静注はジアゼパム静注より有意にてんかん重積状態を消失させるが、望ましくない効果に有意差な差はなく、コスト面でも容認され実行可能性が高いことが明らかになった。またミダゾラム筋注はロラゼパム静注より有意にてんかん重積状態を消失させるが、望ましくない効果に有意差はなくコスト面で容認されることが明らかとなった。ただし、ミダゾラム筋注はわが国では保険適用外使用となり、実行性には一定の問題がある。そのため今回の提案としては、「けいれん性てんかん重積状態に対してロラゼパム静注もしくはミダゾラム筋注を行うことを提案す

る（弱い推奨 エビデンスの確実性「低」、Grade 2C ただしミダゾラム筋注は現在わが国では保険適用外使用となる）」とした。

患者にとっての価値と JRC の見解

今回の推奨と提案の決定に際して、作業部会員の総意として、てんかん重積状態をより早期に停止させることに重きを置き推奨と提案の決定を行った。これは、てんかん発作が続くと不可逆的脳機能障害を惹起する危険性を鑑みたものである。2015 年、国際抗てんかん連盟（ILAE）はてんかん重積状態が遷延すると、神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらすことを指摘している。けいれん性てんかん重積状態のアウトカムの価値観に関する研究はないが、迅速な発作停止や死亡に関する価値観は、一般的に医療者や市民の考えにばらつきはないと考えられる。

今後の課題

- ・日本人の成人を対象としたロラゼパム静注 vs ミダゾラム静注、ミダゾラム静注 vs 筋注の効果と有害事象に関する知見のさらなる蓄積が期待される。
- ・病院前におけるミダゾラム口腔内投与、ジアゼパム点鼻液等の効果と有害事象、高齢者に対する至適投与量の検討が望まれる。

8. てんかん重積状態に対する初期治療：非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）

レビューの実施理由

非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）は意識障害など急性発症の神経症状の原因となり、診断には脳波検査が必須であるが、抗てんかん発作薬で治療可能な病態である。NCSE は治療が遅れると後遺症や死亡につながりうるため、急性発症の神経症状を主訴に ER を受診する患者のなかから診断のため速やかに脳波検査を実施する患者を見出すことは重要である。このような観点から、ER を受診する成人患者において NCSE を疑うべき臨床的状況を明らかにする目的で ScopRev を実施した（検索日 2024 年 6 月 18 日）。

CQ：救急外来を受診する成人患者で非けいれん性てんかん重積状態を疑うべき臨床的状況は何か？

優れた医療慣行に関する記述

救急外来を受診する原因不明の意識障害患者では、NCSE を疑うことが望ましい（優れた医療慣行に関する記述）。

エビデンスのまとめ

検索された文献の多くは後ろ向き観察研究であり、救急外来患者ではなく ICU を含む入院患者全体を対象とした研究も多かったが、おおむね以下のような結果が得られた。

NCSE の頻度

都市部の救急科を受診した意識障害患者に対して前向きに脳波検査を実施した観察研究では、非けいれん性てんかん発作 (NCS) を 5% に、NCSE を 3% に認めている。このことから、NCS/NCSE は救急外来で遭遇しうるありふれた病態と考えられる。救急科以外の入院 (ICU 含む) を含む原因不明の意識障害患者を対象とした網羅的研究では、NCS/NCSE の頻度は 8~30% とより高いが、これは入院後の追加検査で原因が判明した患者が除外されていることや、入院中の重症患者では NCS/NCSE の合併がより高率であることが影響していると考えられる。

NCSE を疑う臨床的状況

NCSE の症状としては意識障害が一般的だが、その程度は軽度の反応性低下から昏睡までさまざまであり、脳波検査の時点で開眼して従命に応じる患者もいる。意識障害以外にも多彩な症候を呈することが知られており、救急外来を受診した NCSE 患者 23 例のケースシリーズでは、興奮・傾眠・攻撃的行動、発語減少・無言・言語性保続・反響言語、錯乱・せん妄、凝視・瞬目・咀嚼・つまみ動作、振戦・口唇周囲を含む顔面や四肢のミオクローヌス、異常行動、不適切な笑い・泣き叫び・歌唱、食思不振・嘔気・嘔吐・体重減少、カタレプシーが記載されており、しばしば行動障害や精神障害と誤診されて診断の遅れにつながる。

米国の大学病院入院中に NCSE を疑って脳波を実施した患者 48 例を対象とした前向き観察研究では、NCSE 群は非 NCSE 群と比較して有意に意識障害が高度で、眼球運動異常 (眼振、瞳孔動揺、眼球偏倚) とてんかん発作の遠隔期リスク因子 (脳卒中、脳腫瘍、脳外科手術、認知症、髄膜炎) を多く認めた。この研究では軽微な運動症状 (顔面や四肢のピクつき等) の頻度に有意差は認めなかったが、カタールの病院の救急科もしくは ICU に入院した意識障害患者 250 例を対象とした前向き観察研究では、NCSE 群で軽微な運動症状を有意に高率に認めている。また、シンガポールの 3 次救急医療施設において NCSE を疑って緊急脳波を実施した原因不明の意識障害患者の後ろ向き観察研究では、眼球運動異常に加えて急性期のてんかん発作の存在が NCSE の独立したリスク因子であった。

高齢者の NCSE

高齢者では NCSE の発症率が高く、多彩な症候および多くの鑑別診断や併存症の存在から診断がより難しいため、この年齢層を対象を絞った研究が複数報告されている。高齢者の NCSE に関する網羅的研究では、若年者と同様の多彩な症候に加えて、女性、てんかんの既往 (最近のてんかん発作含む)、眼球運動異常が NCSE の診断と関連すると報告されている。

以上より、救急外来を受診する原因不明の意識障害患者では、NCSE を疑うことが望ましい (優れた医療慣行に関する記述)。特に高齢者、経過中に明らかなたんかん発作を認めたり、てんかん発作の遠隔期リスク因子を有する場合、眼球運動異常や軽微な運動症状を認める場合にはより積極的に NCSE を疑って速やかな脳波検査を考慮する。救急患者を対象とした多数例の前向き研究によって、救急外来での NCSE に関する、より質の高いエビデンスの創出が期待される。

9. 神経筋疾患の初期治療：人工呼吸管理を考慮すべき症候

レビューの実施理由

神経筋疾患においては、急速に進行する筋力低下により数時間～数日で呼吸不全をきたす

ことがあるが、切迫する呼吸不全の症候に気づかれなかった場合、窒息や低酸素による後遺症などの致死的合併症を生じうる。このため呼吸不全を呈する神経筋疾患の症候を早期に覚知し、予期せぬ緊急挿管や生命の危険を避け、すみやかな集中治療につなげることが求められている。JRC 蘇生ガイドライン 2020 作成時点においては、神経筋疾患の呼吸不全の予測因子についてのエビデンスはまだ乏しく言及されなかったが、その後、Guillain-Barré 症候群 (GBS) において人工呼吸を要するリスク因子として modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (mEGRIS) が提唱されるなど、神経筋疾患における呼吸不全予測因子の重要性が注目されている。そこで、神経筋疾患において集中治療を考慮すべき予測因子を明らかにするため、以下のように PICO を設定し、SysRev を計画した。

CQ：集中治療管理を考慮する神経筋疾患の症候として有用な予測因子は何か？

P：初療もしくは入院時に神経筋疾患と判断された患者

I：集中治療管理を考慮する症候をプロトコルに則り評価する

C：集中治療管理を考慮する症候をプロトコルに則り評価しない

O：■重大：死亡率の低下，呼吸停止の発生，ICU 滞在日数の増加，人工呼吸器装着

■重要：神経学的後遺症の軽減，3 か月後の独歩可能，神経学的転帰良好，集中治療予測因子の抽出

S：すべての RCT

T：データベース内のすべての検索しうる論文（検索日 2024 年 7 月 19 日）

エビデンスのまとめ

事前調査の結果として PICO に合致するような RCT は存在せず、現時点でメタアナリシスを実施することは困難であると判断し、ScopRev とした。神経筋疾患全体を包括した研究は少ないため、急性呼吸不全をきたしやすいとされる重症筋無力症 (MG)、GBS、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 等の疾患についても検索した。

GBS においては、まとまった報告がみられており、mEGRIS スコア（球麻痺の有無，発症から入院までの日数，頸部筋力，股関節屈曲筋力の 4 項目の評価で算定）25～32 もしくは重要因子（発症 7 日以内の入院，咳ができない，GBS disability score grade $\geq$ 4，上肢水平以上挙上不可，頸部前屈筋力の低下，肝機能異常）4 個以上，もしくは臨床症候陽性所見（予測 FVC $<$ 60%，誤嚥または誤嚥のリスクあり，自律神経不安定あり）1 個以上が集中治療のハイリスクとされる。その根拠としては、入院から 1 週間以内の mEGRIS スコアが 25 点以上のとき，人工呼吸器装着リスクは 70%以上であり，また重要因子 4 個以上に該当する患者の 85%以上で人工呼吸器装着を必要としたと報告されていることによる。さらに別報告では，簡便な mEGRIS スコア単独であっても GBS の各病型や種類にかかわらず呼吸不全のリスクを正確に予測するとしている。

一方，GBS 以外の神経筋疾患の予測因子の報告は少なく，MG および ALS において報告が散見されるにとどまる。MG においては，高齢発症，女性，胸腺腫合併，診断から 6 か月以内の増悪が集中治療を予測する重要な因子であり早期の治療介入を要するとの報告があるがエビデンスは十分ではなかった。一般的に MG では，クリーゼの既往，重症例，球麻痺，抗 MuSK 抗体陽性例，胸腺腫合併例は MG クリーゼのリスクが高いとされているため，これらの症状への

注意が必要である。ALS についても同様にエビデンスのある報告は乏しく、急性呼吸不全における死亡率は高く、気道感染併発時の球麻痺合併は NIV 管理の不成功を予測する報告などが散見されるにとどまる。

しかしながら実臨床現場では、神経筋疾患患者の呼吸機能や口咽頭機能の評価が集中治療室でのモニタリングや介入の優先順位を決定するのに重視されている。病歴や診察所見、呼吸機能検査など多面的な評価がリスク層別化に有用とされ、救急外来で注目すべき診察所見としては single breath count ≤ 13 , 頸部屈筋の筋力低下 MMT ≤ 3 , 球麻痺±顔面麻痺, 呼吸補助筋の使用, 起坐呼吸, 奇異性呼吸などがあげられている。

神経筋疾患は稀少疾患が多く疾患ごとの症状も多彩で、救急の現場では未診断例も多く、これらが SysRev を困難にしていると考えられる。GBS 以外の神経筋疾患における質の高い観察研究が望まれる。

10. 神経筋疾患の初期治療：人工呼吸管理の方法

レビューの実施理由

神経筋疾患の急性呼吸不全は神経筋疾患の最も多い致死的な合併症であり、呼吸管理として補助換気が行われてきたがその有効性に対してまだ議論が多い。JRC 蘇生ガイドライン 2020 では、神経筋疾患の急性呼吸不全に対して、初期治療として非侵襲的換気法 (non-invasive ventilation: NIV) を試みることで院内死亡率を低下させる可能性はあるが、エビデンスの確実性は非常に低く、神経筋疾患の急性呼吸不全に治に対して NIV の使用について推奨も提案も行わなかった。

神経筋疾患の急性呼吸不全に対してどのような呼吸管理を行うかを決定することは重要であり、JRC 蘇生ガイドライン 2020 に引き続き、重要臨床課題として取り上げた。以下のように PICO を設定し、SysRev を計画した。

CQ：神経筋疾患による急性呼吸不全が疑われた場合、どのような呼吸管理を行うか？

P：神経筋疾患による急性呼吸不全患者

I：非侵襲的換気法 (NIV)

C：侵襲的換気法

O：■ 重大：死亡率 (90 日以内), 退院時神経学的転帰, 気管切開術の回避重要：ICU 滞在期間, 換気補助機器の装着期間

S：すべての RCT

T：データベース内のすべての検索しうる論文 (検索日 2024 年 7 月 5 日)

推奨と提案

神経筋疾患における急性呼吸不全への非侵襲的換気の使用について推奨も提案も行わない。

エビデンスのまとめ

事前調査の結果として PICO に合致するような RCT は存在せず、現時点でメタアナリシスを実施することは困難であると判断し、他のガイドラインも対象として EvUp とした。神経筋疾

患の急性呼吸不全に対する呼吸管理として、人工呼吸器による侵襲的換気法 (invasive ventilation) が選択されることが多い。侵襲的換気法は確実に気道が確保され十分な換気が保証されるが、鎮静鎮痛薬の使用による意思疎通困難、人工呼吸器関連肺炎、人工呼吸器からの離脱困難が危惧されてきた。一方、NIV は多様な疾患における急性呼吸不全に対してその有効性が証明され広く導入されている。また、NIV、神経筋疾患の慢性期呼吸管理において生命転帰と QOL を改善する効果が期待でき、複数のガイドラインにより神経筋疾患の慢性呼吸不全に対して NIV の使用が推奨されている。近年、NIV は神経筋疾患の急性呼吸不全においても緊急気管挿管や気管切開術といった侵襲的処置が回避できる代案として有効であると報告されている。今回の ScopRev に用いられた 3 編の論文のうち、2 編の観察研究では神経筋疾患の急性呼吸不全に対して NIV は、侵襲的換気法と比較して死亡リスクの軽減、ICU 滞在期間や換気期間を短縮できる可能性が示唆された。しかし、NIV 不成功は死亡に関連する独立因子である。NIV の不成功の予測因子として咳嗽減弱、過剰な分泌、高炭酸ガス血症、肺炎の合併、球麻痺、意識障害があることに留意し NIV の使用を判断する必要がある。

神経筋疾患の病態には、筋力低下が可逆的である場合 (GBS, MG, 多発筋炎など)、進行性である場合 (ALS, 筋ジストロフィーなど) があり、個々の患者ごとに臨床症候、特に呼吸機能、球麻痺の有無を評価したうえで注意深く導入し、その後も厳重な観察を継続することが望ましい。

今後の課題

JRC 蘇生ガイドライン 2020 の出版以降、神経筋疾患の呼吸不全に対する呼吸管理に関する新規の RCT は存在せず、呼吸管理に関するエビデンスは依然として十分でない。RCT や質の高い観察研究が望まれる。

11. 神経筋疾患の初期治療：神経筋疾患患者に有効なモニタリング

レビューの実施理由

神経筋疾患において、呼吸不全や自律神経症状は転帰不良につながるということが知られている。これらの病態を発症するリスクが高い患者を早期に発見し、適切にモニタリングすることは患者転帰を改善するために極めて重要である。しかしながら、これまでのガイドラインでは神経筋疾患における呼吸や自律神経モニタリングに関する推奨と提案はなかった。そこで、ER から集中治療を含む患者を対象に、神経筋疾患における呼吸不全を中心としたモニタリングに対する SysRev を計画したが、PICO に合致するような RCT は見当たらず、現時点ではメタアナリシスを実施することは困難であると判断し、ScopRev とした。

CQ：成人の神経筋疾患における急性呼吸不全や自律神経障害に対してどのようなモニタリングが有用か？

P：神経筋疾患の呼吸・循環モニタリングを要する患者

I：モニタリングを行った場合

C：モニタリングを行わなかった場合

O：■重大：死亡、神経学的転帰、人工呼吸器装着、自律神経障害の安定化

■重要：ICU 入院期間

S：すべての RCT

T : データベース内のすべての検索しうる論文 (検索日 2024 年 7 月 5 日)

エビデンスのまとめ

神経筋疾患における呼吸不全を中心としたモニタリングには、肺活量 (vital capacity : VC) や最大吸気圧 (maximal inspiratory pressure : PI max) 測定、自律神経障害 (血圧、心拍数)、神経伝導検査、CO₂ モニタリングなどがあったが、その多くは少数例の検討であった。また、検索式により渉猟し得た論文の多くは GBS あるいは MG が対象疾患であったため、GBS および MG に限定したモニタリングについて記載する。GBS は、亜急性炎症性多発神経障害であり、急性呼吸筋麻痺をきたす原因の一つである。呼吸不全は GBS 患者の転帰を左右する重要な因子であり、10~30%の患者が人工呼吸器管理を必要とする。人工呼吸を要する呼吸不全を予測するモニタリング所見として、VC、PI max、最大呼気圧 (PE max)、球麻痺の存在、神経伝導検査についての研究が報告されていた。VC が 60%未満の患者は、人工呼吸器装着のリスクが 2.86 倍高く、VC が 20mL/kg 以下、PI max が 30cmH₂O 未満、PE max が 40 cmH₂O 未満が呼吸不全の増悪と関連していた。PI max は VC よりも感度が低く、VC のほうが急性呼吸不全の早期評価において信頼できる指標となりうると考えられる。また、球麻痺の存在は、人工呼吸器装着と強く関連し、その OR は 18.67 であった。神経伝導検査では、proximal/distal compound muscular amplitude potential (p/dCMAP) ratio が 55.6%未満の患者で人工呼吸器装着リスクが高かった。

GBS 患者には自律神経障害を合併することがあり、心停止となるリスクがある。徐脈 (HR 48/分未満) をきたす症例では、収縮期血圧変動が 85mmHg 以上となることが多く、死亡例を認めた。よって、血圧変動と脈拍数を中心に集中治療室での厳格なモニタリングが重要であると考えられる。

MG における呼吸不全によって、人工呼吸器管理が必要となった状態をクリーゼといい、集中治療室での管理が必要となる。本 ScopRev では捕捉できなかったが、MG の人工呼吸管理は、VC が 15mL/kg 以下を目安にする。また、前述のように MG クリーゼに対し NIV 導入することにより、人工呼吸器管理の長期化や肺合併症を回避し、ICU 入院期間を短縮するという報告がある。血液ガスモニタリングは、神経筋疾患のうち、慢性進行性の病態、すなわち ALS や筋ジストロフィーでみられる高二酸化炭素血症に対して早期に呼吸不全を認識するためには有用であったが、急性呼吸不全をきたすような GBS や MG では検討はなされていなかった。本 ScopRev では、エビデンスレベルの高い報告はなかったが、GBS や MG に限局すればわが国において臨床医が急性期モニタリングする参考になるであろうと考える。今後は、大規模かつ質の高い研究が期待される。

12. 急性脳症の初期治療：一酸化炭素中毒

レビューの実施理由

一酸化炭素 (CO) 中毒は救急現場で遭遇する最も代表的なガス中毒であり、低酸素性脳症を惹起する神経救急疾患の一つである。CO 中毒で救急施設に搬送された患者の死亡率は 1% ほどと少ないが、詳細な調査では 1 年後の認知機能障害が 33%であったと報告されており、CO 中毒が社会に与える影響は極めて大きい。

しかし、依然、CO 中毒の治療薬として確立したものはない。

2002 年に報告された前述の RCT 以後、高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy : HBO)

の施行が臨床診療では一般化しているものの、2011年に発表されたメタアナリシスにおいてもその有効性が見いだされていない。現在でも RCT や後ろ向き研究が多く存在するなかで、CO 中毒患者における HBO 治療の益と害を見据えることは重要である。

CQ：一酸化炭素 (CO) 中毒に高気圧酸素療法 (HBO) は有用か？

P：成人 (18 歳以上) の CO 中毒患者。来院時低酸素性脳症の有無は問わない

I：HBO

C：そのほかの治療 (normobaric oxygen therapy) 酸素投与法、換気法は問わない

O：■重大：患者死亡 (時期は問わない)、神経学的転帰良好、遅発性脳症の出現、神経精神的後遺症

S：すべての RCT

T：データベース内すべての検索しうる論文、言語は英語、日本語に限定する (検索日：2024 年 6 月 14 日)

推奨と提案

CO 中毒に HBO を行うことを提案する (弱い推奨, エビデンスの確実性：非常に低い, Grade 2D)。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

データベースから 762 編の論文がスクリーニングされ、5 件の RCT より 880 例が抽出された (HBO 群 451 例, 対照群 429 例)。

重大なアウトカムとして患者死亡に関する 3 件の RCT があった (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク, 不精確さからグレードダウン)。この 3 件をメタアナリシスしたところ ($n=651$)、HBO 施行群 342 例のうち 3 例 (0.9%) が死亡し、対照群では 309 例のうち 2 例 (0.9%) が死亡した (RR 1.25 [95%CI 0.21~7.34, $p=0.80$])。患者死亡に関する効果推定値は、1,000 名の傷病者に HBO が行われることで死亡者が 2 名増加した [95%CI -5~41]。

また、重大なアウトカムとしての、神経学的転帰良好の増加についての 3 件の RCT があった (エビデンスの確実性：低い。バイアスのリスク, 非一貫性からグレードダウン)。この 3 件をメタアナリシスしたところ ($n=663$)、HBO 群 342 例のうち 173 例 (50.6%) が転帰良好であったのに対して、対照群では 321 例のうち 168 例 (52.3%) が転帰良好であった (RR 0.99 [95%CI 0.79~1.23, $p=0.90$])。転帰良好に関する効果推定値は、1,000 名の傷病者に HBO 治療が行われることで転帰良好になる人が 5 名減少した [95%CI -110~120]。

重大なアウトカムとして遅発性脳症があげられるが 3 件の RCT があった ($n=318$) (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク, 非一貫性, 不精確さによりグレードダウン)。HBO 治療群 160 例のうち 33 例 (20.6%) が遅発性脳症を生じた。一方、対照群 158 例のうち 33 例 (20.9%) が遅発性脳症を生じた。遅発性脳症発生に関する効果推定値は、1,000 名の傷病者に HBO が行われることで 13 名少なかった [95%CI -184~1,000]。

同じく重大な合併症のアウトカムである神経精神的後遺症に関して 5 件の RCT があった ($n=880$) (エビデンスの確実性：非常に低い。バイアスのリスク, 非一貫性, 不精確さによりグレードダウン)。この合併症の RR は 0.90 [95%CI 0.65~1.25] であり、推定値は、1,000

名の傷病者に HB0 治療がなされた場合、神経精神的後遺症は 42 名減少した [95%CI -148～105] であった。

なお、HB0 治療においても 2.5 絶対気圧（ATA）以上の気圧で施行した場合のサブグループ解析を行ったが、死亡（1 件の RCT）に関しては、RR1.25 [95%CI 0.21～7.34] $p=0.80$ ，転帰良好率（1 件の RCT）については RR 0.64 [95%CI 0.38～1.07] $p=0.09$ ，遅発性脳症（1 件の RCT）RR 0.77 [95%CI 0.01～99.14] $p=0.91$ ，精神神経の後遺症（3 件の RCT）については RR 0.64 [95%CI 0.28～1.50] $p=0.31$ であり、同様の結果であった。

エビデンスから決断を導くための枠組み（EtD）

重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため、「非常に低い」とした。望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、死亡などの望ましくない効果に関するリスク差は遅発性脳症、神経学的後遺症などを減らす効果のそれらより小さい。ゆえ、介入による望ましい効果（遅発性脳症発生 1,000 名あたり 13 名の減少、神経精神後遺症 1,000 名あたり 42 名の減少）が望ましくない効果（死亡 1,000 名あたり 2 名の増加、転帰不良 1,000 名あたり 5 名の増加）を上回るためおそらく介入が優位であると判断した。直接的コストは、が国において、HB0 は 1 回につき保険点数は 3,000 点（30,000 円）であり、保険診療上、最大 10 回の施行を行うため、コストに関しての容認性は高いとはいえない。しかし、保険診療の場合、診察料を除いて、治療 1 回につき 3 割負担の方でおよそ 9,000 円となり、また高額医療費制度を用いることで、ある程度の支援を受けることが可能であるため、実現可能性は高い。また、わが国の HB0 施設は全国 698 施設あり（2007 年）1 種装置（一人用）が 816 機、2 種装置（多人数用）が 49 機設置されている。したがって治療に関するアクセスは悪くなく、このことから実行可能性が高い。

上記のごとく、介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るため、おそらく介入が優位であると判断され、相対的な容認性はおそらく高い。

上記より、CO 中毒に HB0 を行うことを提案する。（弱い推奨：エビデンスの確実性「非常に低い」とした（作業部会委員の合意率：100%）。

患者にとっての価値と JRC の見解

患者にとって、CO 中毒は生命を脅かすだけでなく、長期的な神経精神的後遺症を引き起こす可能性があり、その影響は極めて大きい。一方で、現時点でのエビデンスの確実性が非常に低いことから、HB0 の効果に関しては慎重に検討する必要がある。

また、CO 中毒の重症度や患者背景に応じた治療が求められるが、適切な評価基準やガイドラインが十分に整備されているとは言えない。患者と家族にとっての価値観や期待に応えるためには、治療方針が柔軟かつ個別化されたものである必要がある。CO 中毒における HB0 の可能性を認識しつつも、エビデンスの限界を考慮し、個々の症例における慎重な適応を提言する。

今後、HB0 を施行した症例において、治療効果を適切に評価する仕組みや、重症度や発症時間に応じた治療タイミングの最適化が求められる。さらに、急性 CO 中毒に対応可能な HB0 装置を有する施設の分布やアクセス状況も、患者にとって重要な要素であり、地域格差の解消に向けた取り組みが必要である。

今後の課題

- ・ 遅発性脳症を含む神経精神的後遺症の評価基準が統一されておらず、これが研究間の比較を困難にしている。標準化された評価指標を確立することで、HB0 治療の有効性について一貫性を持って評価することが可能になる。
- ・ HB0 治療の至適な治療圧力、治療回数、治療開始のタイミングといった要素が患者ごとに異なっていると考えられ、これらを最適化するためのさらなる研究が必要である。

13. 急性脳症の初期治療：肝性脳症急性期患者への分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 投与

レビューの実施理由

肝性脳症 (hepatic encephalopathy : HE) は、急性肝不全に起因する複雑な神経精神症候群であり、認知機能の軽微な障害から意識障害等の重症な病態に至る症状を特徴とする。この症状は QOL を著しく低下させ、死亡率をも増加させる可能性がある。HE の病態は、神経伝達と神経機能を障害する血中アンモニア濃度の上昇などの代謝異常によるものとされている。

アミノ酸、特にロイシン、イソロイシン、バリンといった分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid : BCAA) は、HE の治療における治療的効果が期待され、研究が進められてきた。BCAA は必須アミノ酸であり、主に筋肉で代謝され、脳機能に影響を与える。

複数の研究が BCAA 補充療法の有効性を研究しており、特に認知機能や全体的な臨床転帰の改善について検討されている。慢性期における経口 BCAA 補充療法は、プラセボまたは無治療と比較して顕在性 HE の治療において、より効果的であることが示されている。しかしながら、急性期治療として救急室や集中治療室での BCAA の静脈内投与 (IV-BCAA) の妥当性は不明確である。

CQ：肝性脳症の治療として急性期の BCAA 投与は有用か？

P：成人（18 歳以上）の肝性脳症患者

I：分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 投与

C：BCAA 非投与 他の薬物は問わない

O：■ 重大：意識障害の改善，患者死亡（時期は問わない）

■ 重要：嘔気の出現，下痢の出現

S：すべての RCT

T：データベース内すべての検索しうる論文，言語は英語，日本語に限定する（検索日：2024 年 7 月 4 日）

推奨と提案

肝性脳症の急性期に BCAA 投与を行うことを提案する（弱い推奨，エビデンスの確実性：非常に低い，Grade 2D）。

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

データベースから 2,073 編の論文がスクリーニングされ、4 件の RCT より 34～70 歳までの

219 例が抽出された (BCAA 投与群 109 例, 対照群 110 例). 男性は 4 件の RCT において 56.0～88.6%と多く, 最も多い原疾患は消化管出血であった (61 例 27.9%).

重大なアウトカムとして意識障害の改善に関する 4 件の RCT があった (エビデンスの確実性: 非常に低い. バイアスのリスク, 不精確さからグレードダウン). この 4 件をメタアナリシスしたところ ($n=201$), BCAA 投与群 102 例のうち 59 例 (57.8%) が意識の改善を認め, 対照群では 99 例のうち 45 例 (54.8%) が意識の改善を認めた (RR 1.26 [95%CI 0.96～1.66, $p=0.09$]). BCAA 投与による意識障害の改善に関する効果推定値は, 1,000 名あたり 118 名の増加であった [95%CI -18～300].

また, 重大なアウトカムである死亡については 3 件の RCT で検討されていた (エビデンスの確実性: 非常に低い. バイアスのリスク, 不精確さからグレードダウン). この 3 件をメタアナリシスしたところ ($n=185$), BCAA 投与群 92 例のうち 46 例 (50.0%) が死亡し, 対照群では 93 例のうち 51 例 (54.8%) が死亡した (RR 0.90 [95%CI 0.70～1.16, $p=0.42$]). BCAA 投与による死亡に関する効果推定値は, 1,000 名あたり 55 名減少であった [95%CI 165～88].

BCAA 投与における副作用には嘔気や下痢があげられる. 今回の検討ではこれら臨床における有害事象をアウトカムに挙げた.

重要なアウトカムである嘔気については 1 件の RCT があった ($n=70$) (エビデンスの確実性: 低い. バイアスのリスク, 不精確さによりグレードダウン). BCAA 投与群 35 例のうち 3 例 (8.6%) が嘔気を生じ, 一方, 対照群 35 例のうち 3 例 (8.6%) が嘔気を生じた. BCAA 投与による嘔気に関する効果推定値は, 1,000 名あたり 0 名増加 (95%CI -67～310) となり, BCAA および対照群の両群において, 嘔気発生に差はなかった.

同じく重要な合併症である下痢に関して 1 件の RCT があった ($n=70$) (エビデンスの確実性: 低い. バイアスのリスク, 不精確さによりグレードダウン). この合併症の RR は 0.80 [95%CI 0.23～2.73] であり, BCAA 投与による効果推定値は, 1,000 名あたり 29 名減少 [95%CI -110～247] であった.

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため, 「非常に低い」とした. 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは, 意識障害改善や死亡に関するリスク差が嘔気や下痢などの合併症のそれらより大きく, 介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るためおそらく介入が優位であると判断した. 直接的コストは, BCAA 500mL 点滴製剤が 711～792 円と安価であり, コストに関する容認性は高いと考えられ, また点滴製剤であるため投与に伴う労務負担も少ないと判断した. BCAA は一般的にわが国の医療機関で容易に入手可能な薬物であり, 実行可能性は高いと判断した.

以上より, 肝性脳症に対する BCAA の静脈内投与は, 望ましい効果が望ましくない効果を上回り, 安全性やコスト面で容認され実行可能である. そのため推奨は「肝性脳症の急性期に BCAA 投与を行うことを提案する」(弱い推奨: エビデンスの確実性 非常に低い Grade 2D) とした (作業部会委員の合意率: 100%).

患者にとっての価値と JRC の見解

本 CQ で検討した各アウトカムについて患者・家族の価値観に関するデータはない. 本 RCT

の症例数も少なく重症度や病型に関する統一した検討はなされなかった。ゆえに実施に関しては症例ごとの判断に委ねられる。今後、実施された症例において、介入、非介入のモニタリングとアウトカムの評価と病型や重症度、至適投与量、投与タイミングの検討を要する。

今後の課題

- ・意識障害の改善や死亡率において両群間で有意差が認められなかったため、他の介入と比較した IV-BCAA の有益性を評価するには十分な証拠が得られなかった。
- ・医療経済学の観点から肝性脳症治療に関連する費用対効果を評価する必要がある。
- ・肝性脳症の重症度が異なっており、対象患者の定義が今回レビューされた RCT 間で異なる可能性がある。急性肝性脳症治療における IV-BCAA の有効性を明らかにするために、さらなる良質な RCT が必要である。

14. 急性脳症の初期治療：肝性脳症への抗菌薬投与

レビューの実施理由

肝不全患者において脳毒性を有するアンモニアの蓄積は脳症の原因となりうる。アンモニアの発生抑制にはラクツロースなどの非吸収性二糖類が有用であり、浸透圧性下剤としてアンモニアの発生源である便を排除し、腸内 pH を下げアンモニア産生菌の発育を抑制する働きがある。一方、難吸収性抗菌薬もアンモニア産生菌の増殖を抑制するため、肝性脳症の治療に使用される。近年では、腸内細菌に対し抗菌作用を示す難吸収性抗菌薬リファキシミン（商品名：リフキシマ®）がわが国で使用可能になった。リファキシミンは腸管から吸収されにくく、腸管内にとどまりアンモニア産生菌を抑制することで血中アンモニア濃度を低下させる。従来、カナマイシンやポリミキシン B などの難吸収性抗菌薬が肝性脳症、高アンモニア血症の治療に使われてきたが、本剤は「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能・効果として承認された、わが国で初の薬物である。

リファキシミンを 2 週間～6 か月の単位で長期的に投与し肝性脳症の改善を得ることができた報告は複数存在する。しかし、肝性脳症の急性期治療において、抗菌薬投与の単独投与または非吸収性二糖類との併用療法の有用性については明確になっていない。

CQ：肝性脳症の急性期治療に抗菌薬投与は有用か？

P：成人（18 歳以上）の肝性脳症患者

I：リファキシミン、ネオマイシン、コリスチン（ポリミキシン E）、ポリミキシン B 等の抗菌薬投与。（投与時期は救急外来、集中治療室など急性期治療を行う場所での投与に限定をして、慢性期の外来での投与などは含めない。）

C：無治療、非吸収性二糖類（ラクツロース、ラクチトール水和物）、プラセボ

O：■重大：意識障害の改善、患者死亡（時期は問わない）、有害事象（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、疲労）の出現

■重要：血中アンモニア濃度の低下

S：すべての RCT

T：データベース内すべての検索しうる論文、言語は英語、日本語に限定する（検索日：2024 年 10 月 2 日）

推奨と提案

肝性脳症の急性期に抗菌薬投与を行うことを提案する．（弱い推奨：エビデンスの確実性非常に低い Grade 2D）．

エビデンスの評価に関する科学的コンセンサス

9 件の RCT より 752 例が抽出された〔抗菌薬投与群（ネオマイシン投与 2 件，リファキシミン 7 件）381 例，対照群 371 例〕．

重大なアウトカムとして肝性脳症の改善に関する 8 件の RCT があつた（抗菌薬投与群 360 例，対照群 342 例）〔エビデンスの確実性：非常に低い．バイアスのリスク，非一貫性，非直接性からグレードダウン．この 8 件をメタアナリシスしたところ，抗菌薬投与群 360 例のうち 263 例（73.1%）が肝性脳症の改善を認め，対照群では 342 例のうち 191 例（55.8%）が肝性脳症の改善を認めた（RR 1.27 [95%CI 1.04～1.55, $p=0.003$ 〕〕．肝性脳症の改善に関する効果推定値は，1,000 名の傷病者に抗菌薬投与が行われることで肝性脳症の改善する人が 151 名増加した [95%CI 22～307]．

また，重大なアウトカムとしての患者死亡（時期は問わない）についての 4 件の RCT があつた（エビデンスの確実性：非常に低い．バイアスのリスク，非一貫性，非直接性，不精確さからグレードダウン）．この 4 件をメタアナリシスしたところ（ $n=345$ ），抗菌薬投与群 176 例のうち 32 例（18.2%）が死亡し，対照群では 169 例のうち 44 例（26.0%）が死亡した（RR, 0.71 [95%CI 0.42～1.19, $p=0.24$ 〕〕．死亡に関する効果推定値は，1,000 名の傷病者に抗菌薬投与が行われることで死亡する人が 76 名減少した [95%CI -151～49]．

重大なアウトカムである，すべての有害事象については 3 件の RCT があつた（ $n=277$ ）（エビデンスの確実性：低い．バイアスのリスク，非直接性，不精確さによりグレードダウン）．抗菌薬投与群 145 例のうち 12 例（8.3%）が有害事象（腹痛，下痢）を生じ，一方，対照群 132 例のうち 9 例（6.8%）が有害事象を生じた．有害事象発生に関する効果推定値は，1,000 名の傷病者に抗菌薬投与が行われることで 15 名多い [95%CI -32～121] となった．

重要なアウトカムであるアンモニア値の低下に関して 1 件の RCT があつた（ $n=54$ ）（エビデンスの確実性：非常に低い．バイアスのリスク，非直接性，不精確さによりグレードダウン）．抗菌薬投与群においては，介入群 32 例のうち 25 例（78.1%）にアンモニア値の低下を認めた．一方対照群 においては 22 例中 13 例（59.1%）に改善を認めた（RR 1.32 [95%CI 0.23～2.73]）．推定値は，1,000 名の傷病者に抗菌薬が静脈内投与されることでアンモニアの改善は 189 名増加した [95%CI -65～567]．

エビデンスから決断を導くための枠組み (EtD)

重大なアウトカムのうち最も低いエビデンスの確実性を採用とするため，「非常に低い」とした．望ましい効果と望ましくない効果のバランスは，肝性脳症の改善やアンモニアの改善に関するリスク差は死亡や有害事象のそれらより大きく，介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るため，おそらく介入が優位であると判断した．なお，リファキシミン，ネオマイシン，カナマイシン，フラジオマイシン，コリスチン（ポリミキシニン E），およびポリミキシニン B のうち，わが国において，「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を適応として認可されているのは，リファキシミンのみである．1 日の投薬コストは 1,226.4 円/日となり，また，成人である場合，14 日間など，比較的長期間投与するためコストに関する容

認性は高いとは言えない。一方、経口での投与が可能であり、そのほかの点滴製剤に比して投薬コンプライアンスは高いと思われる。投与に伴う労務負担も少ない。リファキシミンは決して安価な薬物ではなく、長期間投与を要する可能性もあるが、わが国では保険診療でカバーされている薬剤であり、実行可能性は高い。

推奨と提案については、総じて、望ましい効果が望ましくない効果を上回り、実行可能性にも懸念がない。また肝性脳症の改善における治療効果も高い。以上より「肝性脳症の急性期に抗菌薬投与を行うことを提案する」(弱い推奨：エビデンスの確実性 非常に低いとした(作業部会委員の合意率：100%)。

患者にとっての価値と JRC の見解

本 CQ においては、肝性脳症に対する抗菌薬投与を用いた各アウトカムについての患者・家族の価値観に関するデータはない。また今回の SysRev においては重症度や病型に関する統一した検討はなされなかった。ゆえに実施に関しては症例ごとの判断に委ねられる。今後、実施された症例において、介入、非介入のモニタリングとアウトカムの評価と病型や重症度、至適投与量、投与タイミングの検討を要する。

また、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を適応として認可されているのはリファキシミンのみであり、そのほかの抗菌薬は肝性脳症に対する直接的な保険適用がないことにも十分注意すべきである。

今後の課題

死亡、有害事象、およびアンモニア値の改善の 3 つのアウトカムにおいては、いずれにおいても抗菌薬投与群が効果を示した割合が高かったものの、統計学的有意差は見いだせなかった。リファキシミンを急性期治療より用いた、より質の高い大規模研究の必要性がある。

15. 急性脳症の初期治療：免疫チェックポイント阻害剤誘発性脳炎

レビューの実施理由

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、悪性黒色腫をはじめ、さまざまな固形がんの治療において画期的な進展をもたらしたが、その一方で免疫関連有害事象 (irAE) として全身の臓器に重篤な病態を生じるリスクをもつ。ICI による神経系の irAE 発生率は 0.1~12% で、副作用の 80% は投与開始後 4 か月以内に生じるとされており、自己免疫性脳炎は急性もしくは亜急性に発症し、頭痛、発熱、意識障害、歩行失調、振戦、けいれん、幻覚など多彩な臨床像を呈する。しかし、ICI 誘発性脳炎について明確なエビデンスに基づいた治療法は確立されていない。そこで以下のような PICO を設定して SysRev を計画した。

CQ：免疫チェックポイント阻害剤誘発性脳炎に副腎皮質ステロイドは有効か？

P：ICI 誘発性脳炎の 18 歳以上の患者

I：副腎皮質ステロイド投与

C：経過観察、免疫抑制薬剤、血漿交換

O：■重大：死亡、意識障害の改善

■重要：遷延性意識障害、大脳高次機能障害の改善

S : すべての RCT

T : データベース内すべての検索しうる論文 (検索日 : 2025 年 8 月 25 日)

上記 PICOST を踏まえ検索式を設定し文献検索を行ったが、結果として合致するような RCT は存在せず、現時点ではメタアナリシスを実施することは困難であると判断し、ScopRev とした。

2022 年に『がん免疫療法ガイドライン 第 3 版』の神経・筋・関節障害の章では脳炎に関する診断と治療において、自己免疫性脳炎の重症度に沿った治療・管理が述べられており、ステロイド療法を中心に、グロブリン静注、血漿交換などが用いられ、リツキシマブ投与などの追加治療を要するもの、抗インターロイキン 6 (IL-6) 抗体トシリズマブとの併用などが報告されている。また治療中止により脳炎が再発するケースも存在する。irAE 脳炎には広域の臨床スペクトラムが存在する。異なる病態についての発生メカニズム (自己免疫反応や炎症プロセスなど) を明らかにするための基礎研究が今後も求められる。また、irAE 脳炎の診断には感染症、代謝・内分泌性疾患、傍腫瘍症候群などを除外する必要がある。また頭部 MRI や髄液所見に異常がなく、「脳症」と診断せざるを得ない症例も存在する。上記病態の解明を踏まえ、中枢神経系障害の早期発見や上記疾患の鑑別を可能にするバイオマーカーや画像診断法の研究により、統一した診断基準の策定を行う必要がある。そのうえで、今後は irAE 脳炎の治療および管理について、ステロイド療法や免疫抑制剤の有効性や治療介入のタイミングを検証する RCT が必要である。

今回候補に挙がったが検討されなかった CQ

- ・ 病院前で脳卒中を疑う (意識障害) 傷病者に対して、血糖測定を行うか？
- ・ 神経筋疾患の初期治療において、血漿交換は人工呼吸器装着のリスク低下や機能転帰の改善に有効か？
- ・ 神経筋疾患においてアドバンス・ケア・プランニングはエンドオブライフケアを改善するか？
- ・ 中枢性塩類喪失症候群にフルドロコルチゾン是有効か？